

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR PROF. DR. ULRICH BOGDHORN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

SICHERHEIT VON TIROFIBAN BEIM AKUTEN ISCHÄMISCHEN
SCHLAGANFALL IM KLINISCHEN ALLTAG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jennifer Mädl

2009

Inhaltsverzeichnis:

<u>1. Einleitung</u>	S. 1
<u>2. Hintergründe</u>	
2.1. Physiologie der Thrombusbildung	
2.1.1. Die Thrombozytenaggregation	S. 4
2.1.2. Der Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor	S. 6
2.1.3. Einteilung der GPIIb/IIIa-Rezeptor Antagonisten	S. 8
2.2. Anwendung von GPIIb/IIIa-Rezeptor Antagonisten in der Medizin	
2.2.1. Behandlung des akuten Koronarsyndroms	S. 9
2.3. Therapie des ischämischen Schlaganfalls mit GPIIb/IIIa-Blockern	
2.3.1. Studien mit Abciximab – AbESTT I und II	S.11
2.3.2. Studien mit Tirofiban – SaTIS und SeTIS	S.12
2.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit	S.13
<u>3. Patienten und Methoden</u>	
3.1. Das Patientenkollektiv	S.14
3.2. Definierte Behandlungsgruppen	S.14
3.3. Datenerhebung aus den Patientenunterlagen	S.15
3.4. Nachbefragung zur Beurteilung des Outcomes	S.16
<u>4. Ergebnisse</u>	
4.1. Darstellung der Basisdaten	S.17
4.2. Blutungskomplikationen	S.23
4.3. Rekanalisationsrate	S.24
4.4. Outcome-Daten	S.25
<u>5. Diskussion</u>	S.29
<u>6. Zusammenfassung</u>	S.36
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	S.37
<u>8. Lebenslauf</u>	S.41
<u>9. Anhang</u>	S.42

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. B. Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. F. Schlachetzki
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Klein
Tag der mündlichen Prüfung:	19.08.2009

Die vorliegende Dissertation wurde von Herrn PD Dr. med. F. Schlachetzki angeregt, der auch deren Ausarbeitung überwacht hat.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 13.01.2009

Jennifer Mädl

1. Einleitung

Der akute ischämische Schlaganfall mit einer Inzidenz von 160–240/100000 Einwohnern pro Jahr in Deutschland, ist heute eine der häufigsten Ursachen bleibender Behinderung. Es wird geschätzt, dass derzeit etwa eine Million Bundesbürger mit den Folgen eines Schlaganfalls leben müssen¹. Die Mortalität beträgt immer noch durchschnittlich 25% innerhalb des ersten Jahres. Dies bedeutet nicht nur einschneidende persönliche Schicksale für die Betroffenen und deren Familien, sondern auch enorme Kosten für unser Gesundheitssystem².

Dem steht gegenüber, dass die Behandlungsmöglichkeiten immer noch äußerst begrenzt sind. Lange Zeit standen nur symptomatische Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Seit der Zulassung von rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (rtPA) zur systemischen Lysetherapie 1996 in den USA und im Jahr 2000 in Deutschland gibt es endlich auch eine kausale Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit³. Obwohl die Methode der intravenösen Lysetherapie mittlerweile in neurologischen Zentren gut etabliert ist, die Zahl der Stroke Units steigt und versucht wird über telemedizinische Projekte auch kleinere Häuser ohne eigene Neurologie an die qualifizierte Schlaganfallversorgung anzubinden, werden derzeit nur etwa 2-3% der Schlaganfallpatienten mit rtPA behandelt^{4,5,6}. Selbst in großen Zentren sind es nur etwa 10% der Betroffenen. Hauptproblem ist, dass über 70% der Patienten die Klinik erst nach Überschreiten des 3-Stunden-Zeitfensters erreichen⁷, bei einem weiteren Teil ist der Zeitpunkt des Symptombeginns nicht klar, vor allem wenn der Patient mit den Symptomen erwacht ist.

Im Jahr 2004 bestätigte eine Metaanalyse der großen mit Alteplase durchgeführten Studien Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) Studies, European Cooperative Acute Stroke Studies (ECASS) I und II und National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Studies das verbesserte Outcome der mit rtPA behandelten Patienten gegenüber den Patienten in den Placebogruppen,

obwohl es bei den Behandelten vermehrt zu symptomatischen intrazerebralen Blutungen kam (5,9% vs. 1,1%)⁸. Dabei wurde gezeigt, dass der Nutzen der Behandlung sehr stark von einer raschen Therapieeinleitung nach Symptombeginn abhängt. So betrug in dieser Metanalyse die number needed to treat (NNT) zum Erreichen eines guten Outcomes (definiert als modified Rankin Scale 0-1, Barthel-Index 95-100, National Institute of Health Stroke Scale 0-1) bei Beginn der Thrombolyse bis 90 Minuten nach Einsetzen der Symptome nur vier Patienten, bei Beginn zwischen 91 bis 180 Minuten neun Patienten. Von Minute 181 bis 270 betrug die NNT bereits 21 Patienten, was aber immer noch einem Vorteil gegenüber Placebo um ein 1,4faches entspricht. Ab 271 Minuten bis 360 Minuten nach Symptombeginn fand sich eine NNT von 45, was bei einer Odds ratio von 1,2 keinen signifikanten Vorteil mehr anzeigt. Zum einen mahnte dieses Ergebnis zum Einhalten kurzer „door to needle“- Zeiten, zum anderen ließ es aber auch über eine Ausdehnung des Lyse-Zeitfensters auf 4,5 Stunden nach Symptombeginn nachdenken. Die kürzlich veröffentlichte ECASS III Studie unterstützte die Überlegungen zur Ausweitung des Zeitfensters noch einmal durch ihre Ergebnisse: Das Outcome der zwischen 180 und 270 Minuten nach Symptombeginn behandelten Patienten war in der rtPA-Gruppe gegenüber Placebo signifikant besser (modified Ranking Scale [mRS] 0 oder 1 52,4% versus 45,2%)⁹.

Als weiteren Ansatzpunkt, um das Zeitfenster zu erweitern, nutzte man das Mismatch-Konzept, bei dem zunächst mittels Bildgebung (Magnetresonanztomographie [MRT] in Perfusions- und Diffusionswichtung bzw. Computertomographie [CT] nativ und Perfusions-CT) das ischämische Gewebe in einen irreversibel geschädigten Infarktkern und durch Reperfusion noch rettbares „tissue at risk“ eingeteilt wurden. Es wurde postuliert, dass bei ausreichend großem Mismatch der Patient auch bei länger bestehenden Symptomen noch von einer Reperfusion profitiert. In mehreren nicht randomisierten Studien wurde das Outcome von Schlaganfallpatienten nach systemischer Lyse mit rtPA im Zeitraum vom 3-6 Stunden nach Symptombeginn untersucht, nachdem zuvor ein Schlaganfall-MRT mit perfusions- und diffusionsgewichteten Sequenzen durchgeführt worden war.

Fand sich ein ausreichendes Mismatch, also ein kleines Areal mit Diffusionsstörung bei einem deutlich größeren Areal mit Perfusionsstörung, wurde eine Lysetherapie zur Rettung des „tissue at risk“ versucht. Diese Studien suggerierten, dass die MRT-gestützte Lyse mit rtPA im 6-Stunden-Zeitfenster mindestens genauso effektiv ist, wie die Standardlyse im 3-Stunden-Zeitfenster.¹⁰⁻¹² Daraufhin folgten randomisierte, placebokontrollierte Studien basierend auf dem Mismatch-Konzept mit dem rekombinanten Thrombolytikum Desmoteplase, das auf dem im Speichel der Fledermaus *Desmodus rotundus* enthaltenen Plasminogenaktivator basiert. Die Phase II Studien The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS) I¹³ und Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS)¹⁴ brachten zunächst ermutigende Ergebnisse, die aber durch die Phase-III-Studie DIAS II (<http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=515>)¹⁵ leider nicht bestätigt werden konnten, sodass das Mismatch-Konzept bisher nicht weiterentwickelt wurde und keinen festen Platz im Klinikalltag gefunden hat. Neben Thrombolyse und interventionellen Methoden sind die aus der Behandlung der akuten Myokardischämie bekannten GPIIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren auch für die Therapie cerebraler Ischämien ein interessanter Ansatzpunkt. In der Kardiologie schon lange evidenzbasiert eingesetzt, gilt es zu prüfen, ob diese Substanzen auch beim Schlaganfall ähnlich erfolgreich verwendet werden können, was nahe liegt, da Herzinfarkt und ischämischem Schlaganfall ähnliche pathophysiologische Ursachen zu Grunde liegen. Die Erfahrungen der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren, speziell der Substanz Tirofiban, sollen deshalb in dieser Arbeit näher beleuchtet und ausgewertet werden.

2. Hintergründe

2.1. Physiologie der Thrombusbildung

2.1.1. Die Thrombozytenaggregation

Thrombozyten entstehen in großer Zahl aus den im Knochenmark gebildeten Megakaryozyten. Mit zunehmender Reife wandern diese durch die Endothelschranke in die vaskulären Sinus, wo sie zu Pro-Thrombozyten fragmentieren und schließlich Thrombozyten freisetzen. Diese anukleären Partikel zirkulieren dann in inaktivem Zustand für 7-10 Tage im peripheren Blut.

Durch chemische Stimuli z. B. durch eine Endothelverletzung, bei einer endothelialen Hypoxie oder durch Aktivierung der Gerinnungskaskade werden die Thrombozyten aktiviert. Auch physikalische Stimuli, z. B. ausgeprägte Scherkräfte wie sie im Rahmen arterieller Stenosen auftreten, wo der Blutfluß nicht mehr laminar ist und die Plättchen einem Druckgradienten ausgesetzt sind, führen zur Aktivierung der Blutplättchen¹⁶.

Man kann zwischen im fließenden Blut gelösten Plättchenaktivatoren und solchen, die der Adhäsion an verletztes Endothel dienen unterscheiden. Bei ersteren sind Thrombin und Thromboxan A₂ die Potentesten, aber auch ADP, Adrenalin, Serotonin, Matrix-Metalloproteinase, gewebsspezifischer Plasminogenaktivator und Streptokinase sind lösliche Plättchenaktivatoren. Bei letzteren ist vor allem das Kollagen der subendothelialen Matrix zu nennen, das nach einer Endothelverletzung, z. B. auch nach einer Plaqueruptur zunächst im Blut zirkulierenden von-Willebrand-Faktor bindet, und so wiederum eine Adhäsion der Thrombozyten an die verletzte Stelle über den von-Willebrand-Rezeptor (Glykoprotein-Ib-V-IX) bewirkt. Durch diese Bindung der Plättchenagonisten an ihre entsprechenden Oberflächenrezeptoren, wird ein sogenanntes „inside-out-signaling“ ausgelöst, das eine Konformationsänderung des Glykoprotein(GP)IIb/IIIa Rezeptors an der Plättchenoberfläche bewirkt. Lösliches Fibrinogen kann nun mit hoher Affinität an den Rezeptor binden und mehrere Thrombozyten miteinander vernetzen. Ein weißer Thrombus entsteht^{17,18}. Physiologischerweise dient

dieser Prozess dazu, einen hohen Blutverlust zu verhindern. Andererseits führt eine inadäquate über überschießende Plättchenaktivierung zu einer Behinderung des Blutflusses, woraus z. B. ein akuter ischämischer Schlaganfall resultieren kann.

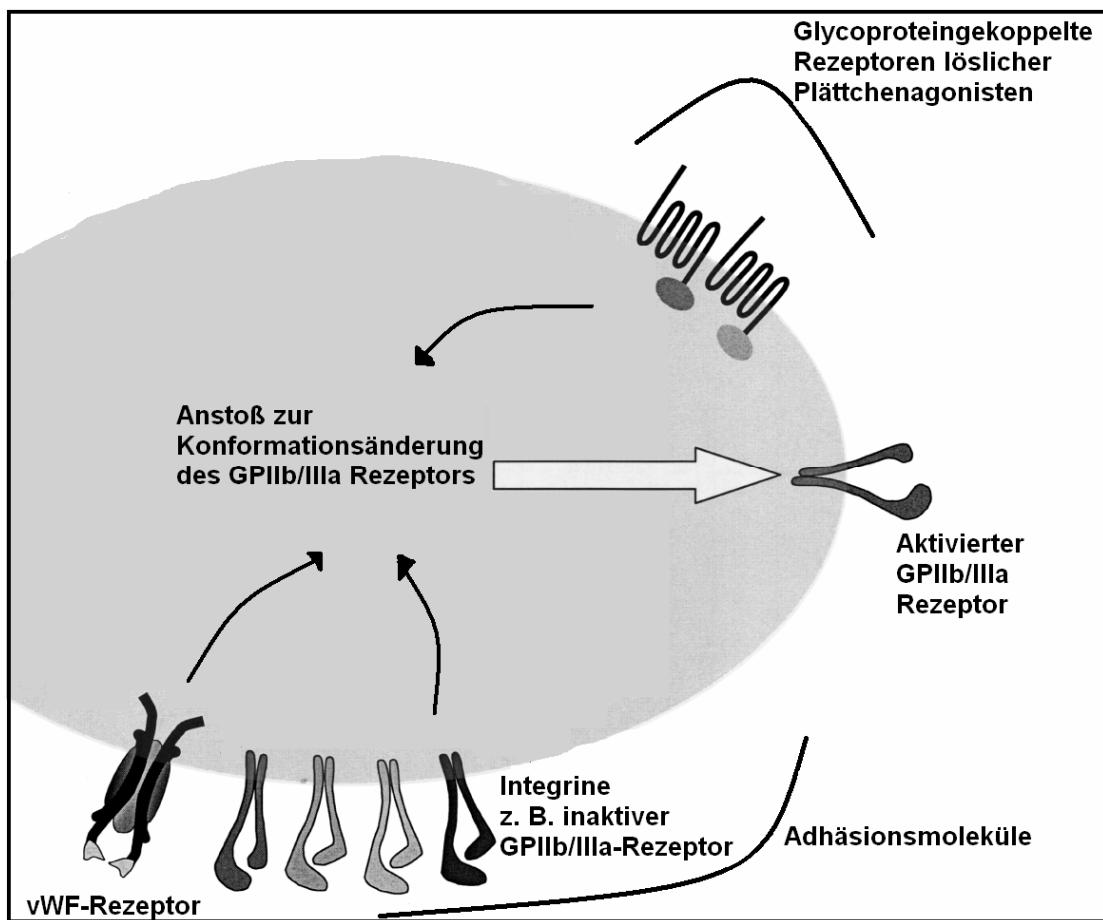


Abbildung 1: „Inside-Out-Signaling“ – vereinfacht nach S. P. Jackson et al.¹⁹

2.1.2. Der Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor

Das Glykoprotein IIb/IIIa ist ein aus zwei Untereinheiten aufgebautes transmembranöses Molekül aus der Familie der Integrine. Jeder Thrombozyt besitzt ca. 40-100.000 dieser Rezeptoren, wobei etwa die Hälfte auf der Oberfläche des ruhenden Thrombozyten exprimiert wird. Der Rest befindet sich innerhalb der Blutplättchen und kann nach der Thrombozytenaktivierung an die Oberfläche freigesetzt werden.

Die Untereinheit α IIb (CD41) ist die größere der beiden und besteht aus einer extrazellulären schweren Kette (125kDa) und einer transmembranösen und intrazellulären leichten Kette, die (25kDa), die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die kleinere β 3 Untereinheit (100kDa) besteht aus nur einer Polypeptidkette mit 28 Disulfidbrücken. Diese sind wichtig für die tertiäre Struktur des Rezeptors. Brechen die Disulfidbrücken auf, wird der Rezeptor aktiviert, wobei die exakte Lage der Ligandenbindungsstelle bislang nicht identifiziert werden konnte.

Bekannt ist aber, dass die Liganden wie bei einigen anderen Integrin-Rezeptoren über eine RGD-Sequenz (Arginin-Glycin-Aspartat-Sequenz) an das N-Terminale Ende der α -Untereinheit binden. Auch Fibrinogen besitzt zwei dieser RGD-Bindungssequenzen. Die primäre Bindungssequenz im Fall von Fibrinogen scheint jedoch ein Dodekapeptid zu sein, das an die β -Untereinheit des Rezeptors bindet. Möglicherweise gibt es auch noch weitere bisher unbekannte Bindungssequenzen, die zusammengekommen für die normale Plättchenfunktion notwendig sind^{17,20}.

Neben seinem wichtigsten Liganden Fibrinogen können auch noch andere Stoffe wie von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibronectin, Prothrombin und Thrombospondin an den GPIIb/IIIa-Rezeptor binden.

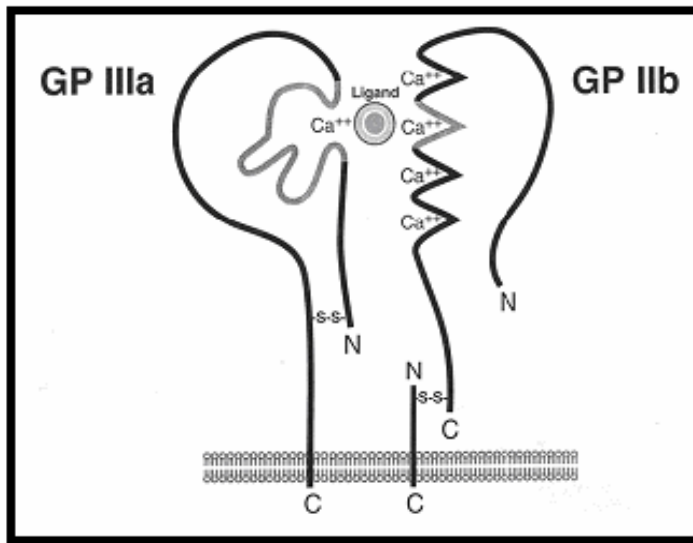


Abbildung 2: GPIIb/IIIa-Rezeptor – nach G. Proimos²¹

2.1.3. Einteilung der GPIIb/IIIa-Rezeptor Antagonisten

Bisher sind drei intravenös zu verabreichende Medikamente von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen, die die normale Plättchenfunktion inhibieren, indem sie selbst an den GPIIb/IIIa-Rezeptor binden und so die Fibrinogenbindung kompetitiv hemmen.

Abciximab ist ein chimäres Antikörperfragment, das mit hoher Affinität sowohl an den aktivierten, als auch den inaktiven GPIIb/IIIa-Rezeptor bindet. Allerdings erfolgt die Bindung nicht nur an GPIIb/IIIa, sondern auch an andere Integrine wie z. B. Vitronektinrezeptoren. In üblicher Dosierung sind nach etwa drei Minuten 80% der Rezeptoren blockiert. Abciximab dissoziiert langsam vom Rezeptor und kann dann eine erneute Bindung eingehen. Nach Beendigung der Applikation dauert es etwa 48 Stunden bis sich die Plättchenfunktion wieder normalisiert hat.

Eptifibatid ist ein synthetisch hergestelltes zyklisches Heptapeptid mit niedrigem Molekulargewicht. Mit einer Lysin-Glycin-Asparagin-Sequenz bindet es an den GPIIb/IIIa-Rezeptor, wobei auch hier keine absolute Selektivität gegeben ist, die aber höher ist als bei Abciximab. Eptifibatid wird hauptsächlich renal ausgeschieden und hat eine Plasmahalbwertszeit von nur 2,5 Stunden, so dass eine normale Plättchenfunktion bereits 4 Stunden nach Infusionsende zu erwarten ist.

Tirofiban ist ein nicht-peptidisches Thyrosinderivat, das die RDG-Sequenz nachahmt und so hochselektiv an den GPIIb/IIIa-Rezeptor binden kann. In der empfohlenen Dosierung, die auch in dieser Arbeit verwendet wurde, wird nach 30 Minuten eine Rezeptorblockade von über 90% erreicht. Auch Tirofiban wird zum großen Teil renal eliminiert und hat eine kurze Plasmahalbwertszeit von 2 Stunden. Etwa 2 bis 4 Stunden nach Infusionsende hat sich die Plättchenfunktion wieder normalisiert^{22,23}.

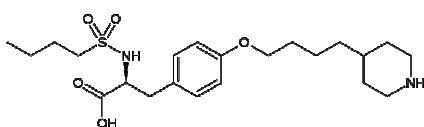


Abbildung 3: Strukturformel Tirofibanhydrochlorid

2.2. Anwendung von GPIIb/IIIa-Rezeptor Antagonisten in der Medizin

2.2.1. Behandlung des akuten Koronarsyndroms

Zugelassen sind die GPIIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren bisher nur in der Behandlung der instabilen Angina pectoris und des Non-Q-Wave-Myokardinfarkts als Monotherapie oder in Kombination mit einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abciximab bei perkutaner Koronarintervention konnte in den Phase III Studien „Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications“ (EPIC)²⁴, „Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GPIIb/IIIa Blockade“ (EPILOG)²⁵, „Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting“ (EPISTENT)²⁶ und „C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina“ (CAPTURE)²⁷ nachgewiesen werden.

Auch Eptifibatid konnte auf Grund der Ergebnisse der „Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Instable Angina: Receptor Suppressing Using Integrilin Therapy“ (PURSUIT) Studie²⁸ seine Wirksamkeit beim akuten Koronarsyndrom zeigen, in der „Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis“ (IMPACT) II Studie²⁹ wurde für diese Substanz zusätzlich auch die Wirksamkeit bei der PTCA belegt.

Tirofiban demonstrierte seine Wirksamkeit in den Studien „Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management“ (PRISM)³⁰, „Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms“ (PRISM-PLUS)³¹ und „Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcome and Restenosis“ (RESTORE)³².

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die mit den einzelnen Substanzen durchgeführten Studien zum akuten Koronarsyndrom. Tabelle 2 zeigt die Komplikationsraten im Rahmen einzelner Untersuchungen.

Studie	Substanz	n	Therapiedauer	Tod und Myokardinfarkt (30 Tage Ergebnisse)
Indikation: Instabile Angina pectoris und Non-Q-Wave-Myokardinfarkt				
PURSUIT	Eptifibatid	10948	72h	*14,2% vs. 15,7% (P)
PRISM	Tirofiban	3232	48h	5,8% vs. 7,1% (P)
PRISM-PLUS	Tirofiban	1915	48-60h	*8,7% vs. 11,9 % (P)
Indikation: PCTA				
EPIC	Abciximab	2099	12h	*6,6% vs. 9,6% (P)
EPILOG	Abciximab	2792	12h	*3,8% vs. 9,1% (P)
EPISTENT	Abciximab	2399	12h	10,8% (Stent plus P) vs. *6,9% (PTCA plus Abciximab) vs. *5,3% (Stent plus Abciximab)
CAPTURE	Abciximab	1265	18-24h	*4,8% vs. 9,0% (P)
IMPACT II	Eptifibatid	4010	20-24h	7,1% vs. 8,4% (P)
RESTORE	Tirofiban	2141	36h	5,0% vs. 6,4% (P)

Tabelle 1: Wirksamkeit von GPIIb/IIIa-Blockern in verschiedenen Phase III Studien – modifiziert nach Der Arzneimittelbrief 1999³³; * = statistisch signifikant; (P) = Placebo

Komplikation/Studie	EPIC	PURSUIT	RESTORE	EPILOG
Substanz	Abciximab	Eptifibatid	Tirofiban	Abciximab
Heparindosis	hochdosiert	aPTT 50-70s	nicht vorgegeben	niedrig dosiert
Große Blutungen	14% (7,1%)	10,4% (9,1%)	6% (4,5%)	2,0% (3,1%)
Transfusionen	15% (7%)	12,8%	4,3%	1,9% (3,9%)
Hirnblutung	< 0,1%	k. A.	0,1% (0,3%)	0,2% (0)
Ischämischer Insult	k. A.	k. A.	k. A.	0,1% (0)

Tabelle 2: Komplikationen während einzelner o. g. Studien – nach Der Arzneimittelbrief 1999³³; k. A. = keine Angabe, in Klammern = Häufigkeit in der Placebogruppe

2.3. Therapie des ischämischen Schlaganfalls mit GPIIb/IIIa-Blockern

2.3.1. Studien mit Abciximab – AbESTT I und II

Auf der Grundlage pathophysiologischer Ähnlichkeiten zwischen akuten Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall wurde Abciximab auch für diese Indikation untersucht. Die Phase II Studie Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) I³⁴ brachte zunächst ermutigende Ergebnisse bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der Substanz beim ischämischen Schlaganfall, so dass die internationale, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie AbESTT II³⁵ initiiert wurde. Neben der primären Kohorte, in der Patienten innerhalb der ersten 5 Stunden nach Symptombeginn eine Abciximab-Monotherapie erhielten, gab es eine weitere Kohorte, in der zu einem in den Stunden 5 bis 6 nach Symptombeginn, zum anderen innerhalb 3 Stunden nach dem Erwachen mit Symptomen behandelt wurde. Die Studie wurde allerdings vom Sicherheits-Komitee vorzeitig beendet, da es in der primären Kohorte vermehrt zu symptomatischen intrazerebralen Blutungen (5,5% vs. 0,5% in der Placebogruppe) gekommen ist und gleichzeitig in der Verumgruppe kein besseres Outcome registriert werden konnte als in der Placebogruppe.

2.3.2. Studien mit Tirofiban – SaTIS und SeTIS

Tirofiban gilt auf Grund seiner abweichenden pharmakologischen Eigenschaften als weniger aggressiv und ist mit seiner kürzeren Plasmahalbwertszeit besser steuerbar, was die Aufmerksamkeit auf diese Substanz gelenkt hat, mit der sich bisher zwei Studien zum akuten ischämischen Schlaganfall mit größeren Patientenzahlen beschäftigen.

In der multizentrischen, prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie Safety of Tirofiban in Acute Stroke (SaTIS)³⁶ wurden 250 Patienten innerhalb von 6 bis 22 Stunden nach Auftreten der Schlaganfallsymptome mit Tirofiban in üblicher Dosierung oder Placebo behandelt. Vorläufige Daten wurden bereits publiziert (www.strokecenter.org/trial/TrialDetail.aspx?tid=593). Es zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg aller intrazerebralen Blutungen in der Tirofiban-Gruppe (30,2% vs. 27,1% in der Placebo-Gruppe). Als klinischer Endpunkt fand sich eine niedrigere Mortalität 5 bis 6 Monate nach Behandlung in der Tirofiban-Gruppe. Insgesamt lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit Tirofiban sicher ist und das Konzept auch in Zukunft weiter verfolgt werden sollte.

Study of Efficacy of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke (SeTIS; www.strokecenter.org/trial/TrialDetail.aspx?tid=540) heißt eine laufende randomisierte Doppelblinduntersuchung, in die 300 Patienten eingeschlossen werden sollen. Verglichen werden die Gabe von 300mg Acetylsalicylsäure mit der Gabe von Tirofiban in der aus PRISM-PLUS bekannten Dosis bei Patienten, die innerhalb der letzten 6 Stunden einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben. Vorläufige Daten wurden bislang nicht publiziert.

2.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, die Sicherheit des Einsatzes von Tirofiban im klinischen Alltag einer Neurologischen Universitätsklinik bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie, die für eine intravenöse (i. v.) Lysebehandlung mit rtPA entweder nicht in Frage kamen oder davon nicht ausreichend profitiert haben. Zusätzlich betrachtet werden das Outcome frühestens 3 Monate nach der Behandlung sowie bei entsprechenden verfügbaren Daten die Gefäßrekanalisationsrate nach Behandlung auch in Kombination mit anderen Methoden wie lokaler intraarterieller (i. a.) Lyse oder mechanischer Thrombektomie.

3. Patienten und Methoden

3.1. Das Patientenkollektiv

Im Jahr 2003 wurde an der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg eine hausinterne Leitlinie (siehe Anhang) etabliert und im Verlauf auch weiterentwickelt, nach der ausgewählte Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall im Rahmen eines individuellen Heilversuchs mit Tirofiban behandelt werden konnten. Das Protokoll stützte sich zunächst auf die positiven Ergebnisse der mit Abciximab durchgeführten AbESTT I-Studie, wurde auf Grund der günstigeren pharmakologischen Eigenschaften von Tirofiban gegenüber Abciximab aber auch nach dem negativen Ergebnis der AbESTT II-Studie beibehalten. Die Dosierung richtet sich nach den Vorgaben der PRISM-PLUS Studie, bei der eine Anfangsdosis von $0,4\mu\text{g/kgKörpergewicht}$ über 30 min. appliziert wurde und anschließend die Infusion mit $0,1\mu\text{g/kgKG}$ pro Stunde fortgeführt wurde. Die empfohlene Infusionsdauer betrug 24h.

3.2. Definierte Behandlungsgruppen

Aus dem Patientenarchiv wurden alle Patienten herausgefiltert, die von September 2004 bis Januar 2008 Off Label mit Tirofiban behandelt worden waren. Hierbei wurden sowohl Patienten berücksichtigt, die eine Tirofiban-Monotherapie erhalten hatten, als auch solche bei denen das Medikament zusammen mit anderen Rekanalisationsmethoden eingesetzt worden war. Zur besseren Vergleichbarkeit mit bereits vorhandenen Daten anderer Schlaganfallstudien wurden drei Behandlungsgruppen definiert. Gruppe A: Tirofibanmonotherapie. Gruppe B: Tirofiban in Anschluß an eine intravenöse oder intraarterielle Thrombolyse. Gruppe C: Tirofiban als "Bridging-Therapie", begonnen vor einer zusätzlichen Rekanalisationsmaßnahme und weitergeführt während und nach der Intervention wie von der PTCA und koronaren Stentimplantation bekannt.

3.3. Datenerhebung aus den Patientenunterlagen

Den Patientenakten wurden Basisdaten bezüglich Gefäßrisikoprofil, Schlaganfalllokalisation, Dauer bis Behandlungsbeginn, kumulativer Tirofibandosis und Applikationsdauer entnommen. Um die Schwere des Schlaganfalls zu beschreiben, wurden die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) und die modified Rankin Scale (mRS) bei Aufnahme herangezogen.

Die initial, vor Behandlungsbeginn, angefertigten zerebralen CTs (CCTs) oder Schlaganfall-MRTs wurden hinsichtlich bereits demarkierter Infarkte sowie Infarktfrühzeichen ausgewertet. Bei den Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn eine Gefäßdarstellung erfolgt ist, wurde festgehalten, ob ein Gefäßverschluß nachweisbar war.

Anschließend wurden alle während oder nach der Tirofibanapplikation angefertigten CCTs und MRTs bezüglich Blutungskomplikationen ausgewertet. Zur Bestimmung des Schweregrades einer Blutung wurden die in ECASS II verwendeten Kriterien herangezogen: Hämorrhagische Infarzierung 1 (HI1) bei kleinen Einblutungen entlang der Infarkttränder; Hämorrhagische Infarzierung 2 (HI2) bei konfluierenden Einblutungen innerhalb des Infarktareals jedoch ohne raumfordernden Effekt; Parenchymblutung 1 bei einer Blutung, die maximal 30% des Infarktareals betrifft und einen allenfalls geringen raumfordernden Effekt zeigt; Parenchymblutung 2 bei einer Blutung, die mehr als 30% des Infarktareals betrifft und einem deutlichen raumfordernden Effekt hat. Eine symptomatische intrazerebrale Blutung wurde dort definiert als Blutung in irgendeiner Hirnregion einhergehend mit einer signifikanten klinischen Verschlechterung (mehr als vier Punkte auf der NIHSS)³⁷. Bei den Patienten, bei denen ein initialer Gefäßverschluß dokumentiert wurde, wurden die, nach der Behandlung durchgeführten Gefäßdarstellungen mittels CT-Angiographie (CTA), Magnetresonanzangiographie (MRA) oder digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) hinsichtlich Rekanalisation bewertet.

3.4. Nachbefragung zur Beurteilung des Outcomes

Zur Beurteilung des Outcomes verwendeten wir zum einen die NIHSS bei Entlassung, zum anderen wurden die Patienten oder deren Angehörige frühestens drei Monate nach dem Schlaganfall telefonisch kontaktiert, wobei mRS und Barthel-Index (BI) erhoben wurden. Zur Vereinheitlichung verwendeten wir die deutsche Version des Barthel-Index zur Telefonbefragung wie in der Arbeit von Heuschamnn et. al. beschrieben³⁸. Gleichzeitig wurde auf dem Postweg die schriftliche Einverständniserklärung zur Auswertung der Daten in anonymisierter Form eingeholt. Die Untersuchung wurde von unserer lokalen Ethikkommission genehmigt.

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung der Basisdaten

Es konnten insgesamt 60 Patienten, 35 Männer und 25 Frauen, identifiziert werden, die zwischen September 2004 und Januar 2008 in der neurologischen Klinik der Universität Regensburg im Rahmen eines individuellen Heilversuchs mit Tirofiban behandelt wurden. Das Gefäßrisikoprofil ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Risikofaktoren	Absolut	Prozent der Gesamtpopulation
Diabetes mellitus	8	13.3
Arterielle Hypertonie	37	61.7
Arteriosklerose	34	56.7
Herzrhythmusstörungen	15	25.0
Andere kardiale Emboliequelle	13	21.7
Hyperlipidaemie	26	43.3
Adipositas	26	43.3
Vorangegangener Schlaganfall	14	23.3
Rauchen (aktuell und ehemals)	15	25.0

Table 1: Gefäßrisikoprofil

Die meisten Patienten (n= 34) haben Tirofiban als Monotherapie erhalten und wurden Gruppe A zugeordnet. Eine systemische Lyse mit rtPA kam hier vor allem wegen eines verstrichenen Drei-Stunden-Zeitfensters nicht mehr in Frage. Bei den übrigen neun Patienten, die innerhalb des Zeitfensters behandelt wurden, gab es unterschiedliche Ausschlusskriterien für eine Lysebehandlung. Bei zwei Patienten besserten sich die Symptome bereits spontan, drei Patienten hatten bereits im initialen CCT Anzeichen für einen

großen Infarkt. Ein Patient litt an einer Colitis ulcerosa, bei einem war ein Alkoholabusus bekannt und bei weiteren zwei Patienten war die Tirofibanbehandlung eigentlich dazu gedacht, die Transportzeit vom peripheren Krankenhaus zur lokalen Thrombolyse in der Universitätsklinik und zu überbrücken. Dort hatte sich dann allerdings kein Gefäßverschluß nachweisen lassen.

In Gruppe B wurden 13 Patienten eingeteilt, die Tirofiban im Anschluß an eine systemische oder intraarterielle Lysetherapie erhalten hatten. Die Idee hierbei war, bereits wiedereröffnete Gefäße bei noch fluktuierender Symptomatik auch offenzuhalten. Bei einem der Patienten dieser Gruppe wurde bei komplettem Verschluß der Arteria cerebri media vor der Tirofibaninfusion zusätzlich zur systemischen Lysetherapie über 30 Minuten eine Sonothrombolyse versucht, wobei ein konventioneller Schallkopf zur farbkodierten Duplexsonographie verwendet wurde. Dieser Patient verstarb allerdings 72 Stunden später am einem raumfordernden Mediainfrakt. Alle anderen Patienten dieser Gruppe hatten Infarkte im hinteren Stromgebiet. Bei drei Patienten war vor Verlegung zu uns eine intraarterielle Thrombolyse durchgeführt worden, ohne dass während der Intervention GPIIb/IIIa-Antagonisten benutzt worden waren. Zur Offenhaltung der rekanalisierten Gefäße wurde die Behandlung in unserem Haus dann noch ergänzt. Die übrigen neun Patienten haben eine intravenöse Thrombolyse erhalten. Sieben waren bereits in peripheren Häusern mit i. v. rtPA behandelt worden und dann bei mangelndem Erfolg in unser Zentrum transportiert worden. Nur zwei Patienten waren zuvor bei uns mit i. v. rtPA behandelt worden, beide hatten bereits bei Aufnahme schwere Defizite und sprachen auf rtPA nicht zufriedenstellend an. Einer der beiden verstarb im weiteren Verlauf, der andere erhielt auf Grund weiterhin fluktuierender Symptome 12 Stunden nach Ende der ersten Tirofibaninfusion ein zweites Mal Tirofiban.

Ebenfalls 13 Patienten wurden Gruppe C zugeteilt, in der mit der Tirofibaninfusion die Zeit bis zur Einleitung anderer Rekanalisationsmaßnahmen wie i. v. Lyse, i. a. Lyse oder mechanische Thrombektomie überbrückt wurde. In einem Fall erfolgte die Überbrückung bis

zu einer Karotisendarterektomie (TEA). Die junge Patientin war zuvor wegen eines Mediainfarkts bereits in einem peripheren Krankenhaus systemisch mit rtPA behandelt worden. Da sich daraufhin die Symptome nicht besserten, wurde sie in unser Zentrum gebracht, wo eine Stenose der Arteria carotis interna (ACI) und ein Thrombus distal der Stenose festgestellt wurden, nach der Tirofibanbehandlung erfolgte am Tag nach der Aufnahme die TEA. Acht Patienten erhielten eine i. a. Thrombolyse (einmal in Kombination mit i. v. Lyse), wobei im Mittel die Zeit vom Auftreten der Symptome bis zum Behandlungsbeginn 2,5 Stunden betrug. Bei drei Patienten war allerdings die Zeit des Symptombeginns unklar, sie wurden in die Mittelwertberechnung nicht einbezogen. Bis zum Beginn der Intervention verging im Mittel eine weitere Stunde, die für Transport und/oder Vorbereitung des Angiographieplatzes benötigt wurde. Bei drei Patienten wurde eine intraarterielle Embolektomie durchgeführt. Die Zeit bis zum Behandlungsbeginn mit Tirofiban betrug im Mittel 6,25 Stunden, bis zum Beginn der Intervention vergingen weitere 35 Minuten. Ein Patient erhielt i. v. Lyse und Tirofiban praktisch gleichzeitig, die Zeit bis zum Behandlungsbeginn betrug 2,5 Stunden. Bei allen Patienten, die eine neuroradiologisch-interventionelle Maßnahme erhielten, wurde die Infusion während und nach der Behandlung beibehalten, wie von Koronarangiographie und PTCA mit und ohne Stentimplantation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom bekannt. Die meisten Patienten dieser Gruppe, nämlich zehn Personen, wurden über das Telemedizinische Pilotprojekt zur integrierten Schlaganfallversorgung (TEMPiS)^{39,40} aus kleinen, peripheren Krankenhäusern in unser Zentrum verlegt.

Die Verteilung der Schlaganfalllokalisation in den einzelnen Gruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Infarktlokalisation	Gesamtpopulation	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Vorderer Kreislauf	n=18	n= 10	n=1	n=7
Hinterer Kreislauf	n=40	n=23	n=11	n=6
Beide Stromgebiete	n=2	n=1	n=1	-

Tabelle 2: Infarktlokalisation

Diagramm 1 veranschaulicht noch einmal die Verteilung der zusätzlich zu Tirofiban angewandten Behandlungsmethoden in den Gruppen B und C.

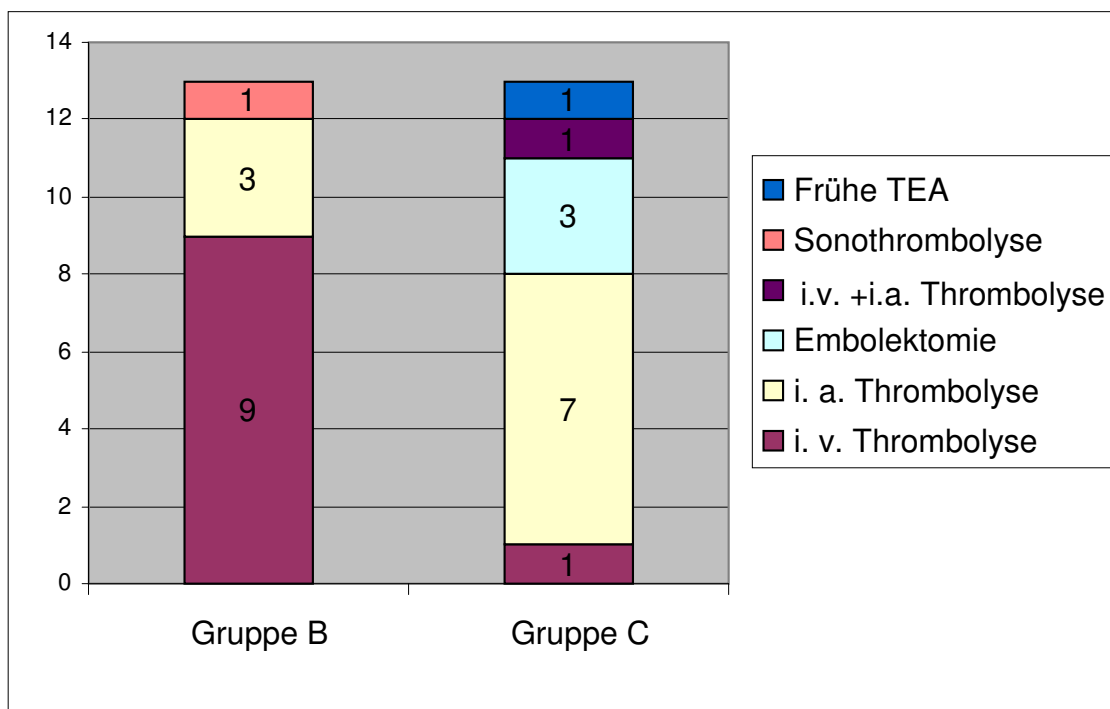


Diagramm 1: Zusätzliche Behandlungsmethoden

Alle Patienten haben vor Behandlungsbeginn eine zerebrale Bildgebung in Form eines CCTs, seltener auch eines Schlaganfall-MRTs erhalten, um eine intrazerebrale Blutung auszuschließen. Bei 16 Patienten fanden sich in der Bildgebung bereits vor Behandlungsbeginn demarkierte Infarkte, weitere 12 Patienten hatten zumindest frühe Infarktzeichen.

Bei 93.3% der Patienten ist auch eine Gefäßdarstellung mittels CTA, MRA, DSA bzw. in einem Fall transkranieller Duplexsonographie durchgeführt worden. Bei 34 Patienten (56.7% der Gesamtpopulation) ließ sich ein vollständiger oder nahezu vollständiger Gefäßverschuß nachweisen.

Die Applikation von Tirofiban wurde für eine Dauer von 24 Stunden empfohlen. In der Praxis wurden die Infusionen jedoch meist so lange fortgesetzt bis sich eine stabile Situation eingestellt hatte, in drei Fällen erfolgte sogar wegen immer noch fluktuierender Symptome eine zweite Gabe, so dass sich die Gesamtapplikationsdauer deutlich verlängerte. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 30,5 Stunden (Median 24 Stunden, Range 4 bis insgesamt 106 Stunden). Die mittlere Kumulativedosis betrug 15,7mg Tirofiban (Median 13,0mg, Range 2,5 bis 71,9mg). Bei neun Patienten musste die Infusion auf Grund von Komplikationen vorzeitig beendet werden. In einem Fall zeigte sich im CCT eine Kontrastmittelextravasation in den Stammganglien nach i. a. Thrombolyse, so dass die Infusion beendet wurde, da eine potentielle Blutung durch das Kontrastmittel hätte maskiert werden können. Zwei Patienten entwickelten einen großen, raumfordernden Infarkt und mussten hemikranektomiert werden. In einem Fall gab es Bedenken die Behandlung fortzusetzen, da bekannt wurde, dass die Patientin an einem Kolonkarzinom litt. In einem Fall trat eine Thrombozytopenie auf. Ein Patient hatte eine Hämatemesis und bei zwei weiteren zeigte die noch vor Applikationsende durchgeführte CCT-Kontrolle eine Parenchymblutung, worauf in Kapitel 4.2 - Blutungskomplikationen näher eingegangen wird. Bei einem Patienten ließ sich die Ursache für die vorzeitige Beendigung der Tirofibaninfusion nicht mehr rekonstruieren.

Die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Tirofibangabe war sehr unterschiedlich und variierte von minimal 45 Minuten bis maximal 72 Stunden,

vor allem deshalb, weil viele Patienten in Gruppe A erst dann mit Tirofiban behandelt wurden, als eine Fluktuation der Symptomatik bemerkt wurde. Bei zehn Patienten konnte der Zeitpunkt des Symptombeginns nicht festgestellt werden, da die Patienten mit der Symptomatik aufgewacht sind. Im Median war in den Gruppen A und C die Zeit bis zum Behandlungsbeginn ähnlich, in Gruppe B verging tendenziell mehr Zeit, da diese Patienten ja erst nach Anwendung einer anderen Rekanalisationsbehandlung mit Tirofiban therapiert wurden.

Zeit bis Therapiebeginn mit Tirofiban in Stunden	Gesamtpopulation	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Mittelwert	9,5	11,6	9,3	3,6
Median	4,5	4,25	7,0	2,5

Tabelle 3: Zeit bis zum Behandlungsbeginn mit Tirofiban

4.2. Blutungskomplikationen

Bis auf zwei Patienten haben alle nach oder in wenigen Fällen kurz vor Ende der Tirofibaninfusion eine Kontrollbildgebung meist in Form eines CCTs, seltener eines MRTs erhalten. Die beiden Patienten bei denen auf eine Bildgebung verzichtet worden war, hatten ein hervorragendes Outcome mit vollständiger Rückbildung der Symptome. In der Gesamtpopulation wurden insgesamt nur vier Einblutungen festgestellt, was 6,8% der Untersuchten bzw. 6,7% aller Patienten entspricht. Alle Blutungen waren als Parenchymblutung 1 zu klassifizieren. Symptomatische Blutungen sind nicht vorgekommen. Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der Einblutungen in den einzelnen Gruppen.

	Blutungen gesamt n (%)	HI 1 n (%)	HI 2 n (%)	PH 1 n (%)	PH 2 n (%)	SICH n (%)
Gesamt- population	4 (6.7)			4 (6.7)		
Gruppe A						
Gruppe B	3 (23.1)			3 (23.1)		
Gruppe C	1 (7.7)			1(7.7)		

Tabelle 4: In der Kontrollbildgebung registrierte Blutungen

Bei sieben Patienten (11,6%) kam es zu extrazerebralen Blutungskomplikationen. In fünf Fällen war dies eine gastrointestinale Blutung, bei einem Patienten trat ein Hämatom der Abdominalwand auf und ein Patient entwickelte ein Kompartmentsyndrom nach Einblutung in den Oberschenkel, was einer chirurgischen Versorgung bedurfte. Keiner der Patienten benötigte eine Bluttransfusion. Einer der der sieben Patienten mit extrazerebralen Blutungskomplikationen hat Tirofiban nach einer systemischen Lyse mit rtPA erhalten, die anderen sechs sind in Gruppe A behandelt worden. Die bei einer Patientin in Gruppe A beobachtete Thrombozytopenie war klinisch nicht relevant.

4.3. Rekanalisationsrate

Bei 34 Patienten war bei Aufnahme ein vollständiger oder nahezu vollständiger Gefäßverschluß nachgewiesen worden. 19 von ihnen wurden einer Kontroll-Angiographie unterzogen, bei einem weiteren erfolgte die Kontrolle mittel transkranieller Duplexsonographie. In zwölf Fällen (60%) war das ursprünglich verschlossene Gefäß rekanalisiert.

Therapieform	Rekanalisation n (%)
Tirofiban-Monotherapie (n = 4)	1 (25%)
i. v. Thrombolyse (n = 4)	2 (50%)
i. a. Thrombolyse (n=8)	7 (88%)
i. v. und i. a. Thrombolyse (n=1)	0 (0%)
Embolektomie (n = 2)	1 (50%)
Frühe TEA (n=1)	1 (100%)
Alle (n= 20)	12 (60%)

Tabelle 5: Therapieformen und Rekanalisationsraten bei allen Patienten mit nachgewiesenem Gefäßverschluß und angiographischer Kontrolle

4.4. Outcome-Daten

Zur Beurteilung der Schwere der Schlaganfälle wurde den Patientenakten NIHSS und mRS bei Aufnahme entnommen, die genauen Daten sind in Diagramm 2 und 3 dargestellt. Der mediane NIHSS betrug in der Gesamtpopulation 11 Punkte, in Gruppe A 8 Punkte, in Gruppe B 16 Punkte und in Gruppe C 12 Punkte. Insgesamt war die Variationsbreite zwar sehr groß, mehrheitlich handelte es sich aber um schwere Schlaganfälle, bei denen bei nicht erreichter Gefäßrekanalisation mit einer schweren bleibenden Behinderung zu rechnen war.

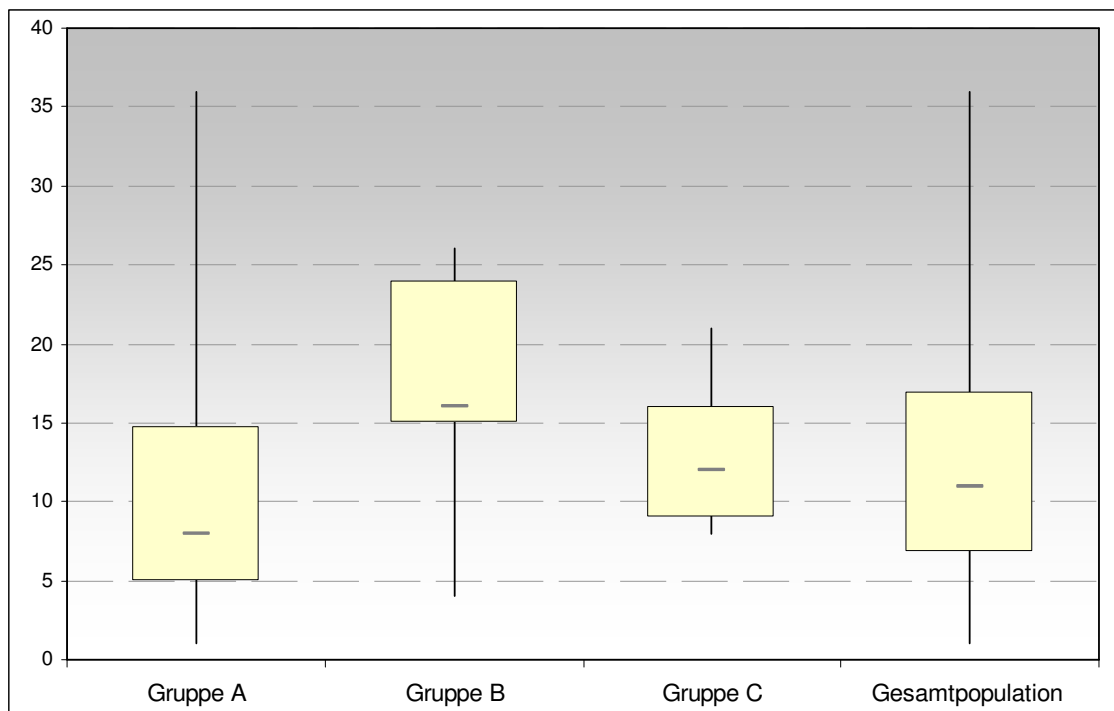


Diagramm 2: Boxplot NIHSS bei Aufnahme (Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil, Maximum)

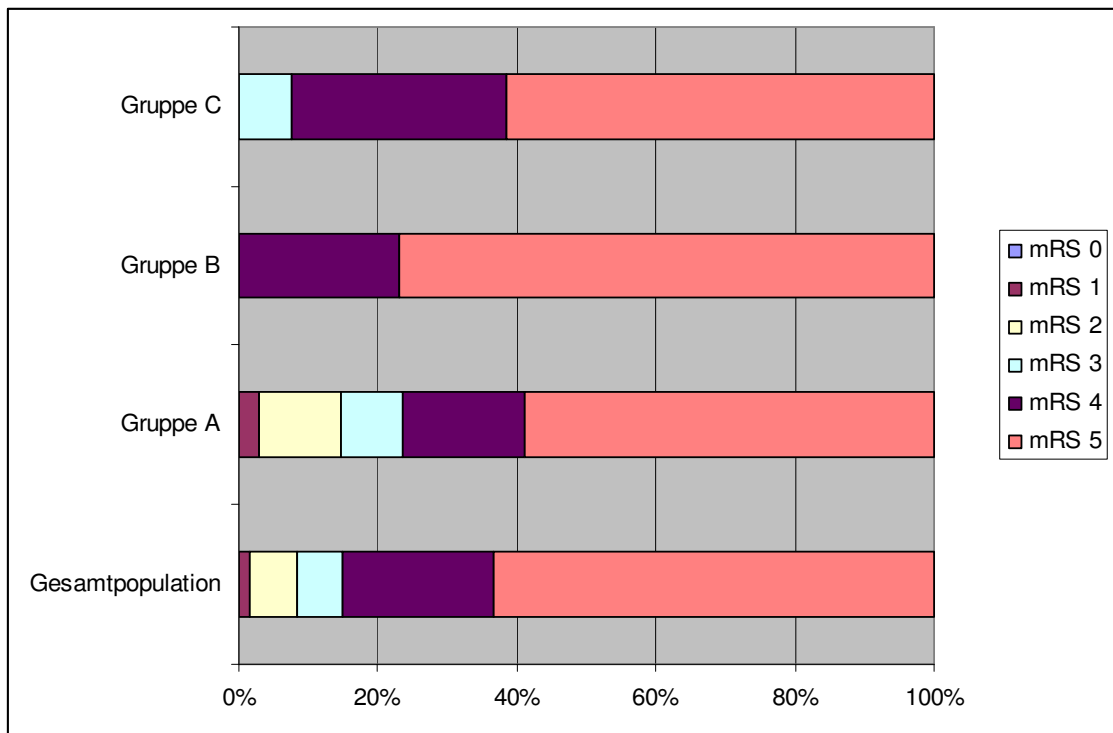


Diagramm 3: mRS bei Aufnahme

Acht Patienten (3 Gruppe A, 4 Gruppe B, einer Gruppe C) starben während des Krankenhausaufenthalts, was einer Mortalität in der Akutphase von 13,3% (8,8% Gruppe A, 31,0% Gruppe B, 7,7% Gruppe C) entspricht. Alle dieser Patienten hatten bei Aufnahme eine mRS von 5.

Von den 52 Überlebenden konnten erfreulicherweise 48 Patienten bzw. deren Angehörige befragt werden. Auf Grund der retrospektiven Auswertung erfolgte die Nachbefragung zwischen drei und 41 Monaten nach dem Schlaganfall, wobei Barthel-Index und mRS abgefragt wurden. Die Ergebnisse sind in den Diagrammen 4 und 5 dargestellt.

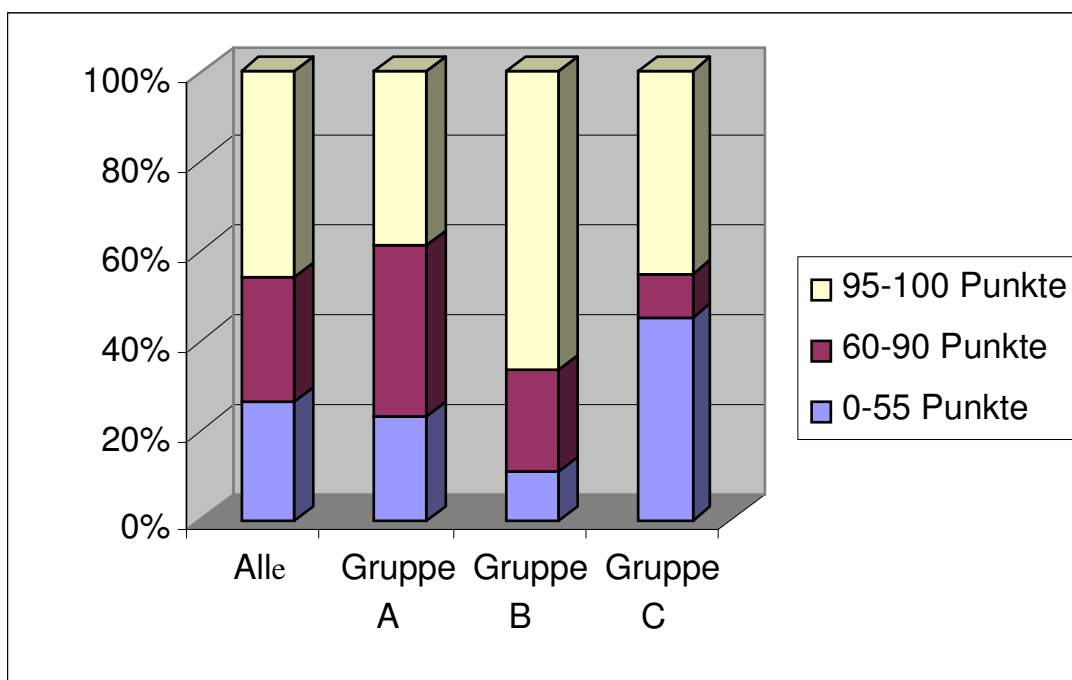


Diagramm 4: Barthel-Index mindestens drei Monate nach Schlaganfall

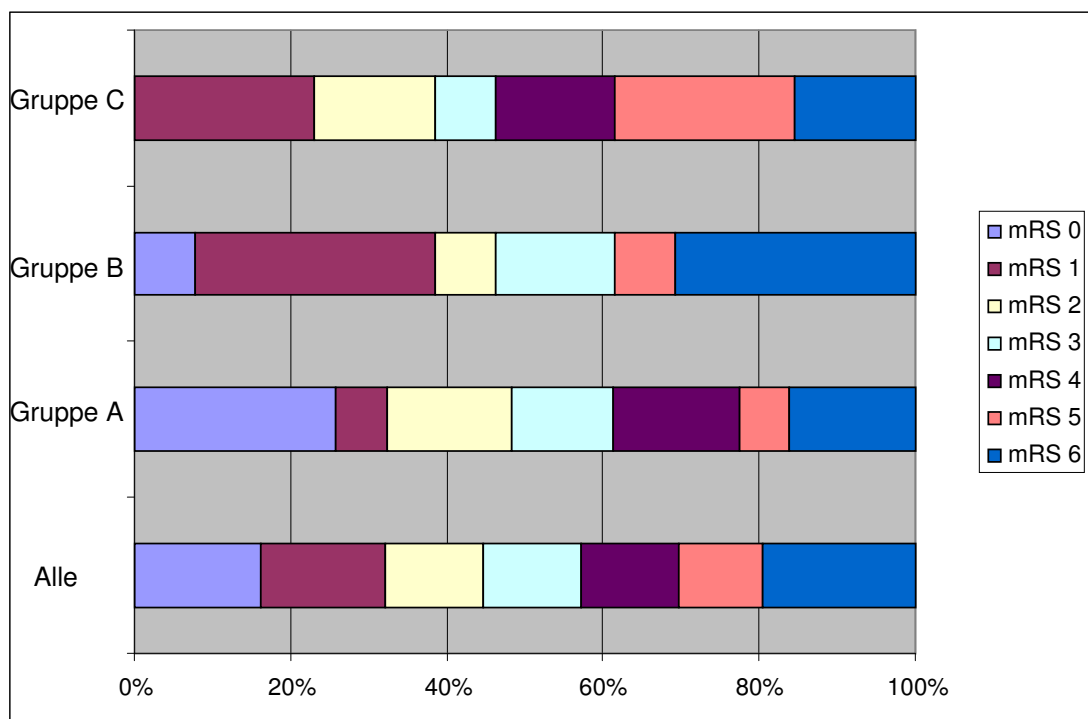


Diagramm 5: modified Rankin Scale mindestens drei Monate nach Schlaganfall

Ein vorteilhaftes Outcome (mRS 0-2) frühestens drei Monate nach Schlaganfall konnte bei 43,3% der Patienten (44,1% in Gruppe A, 46,7% in Gruppe B und 36,4% in Gruppe C) festgestellt werden. Der Barthel-Index betrug nach dieser Zeit in Gruppe A im Mittel 72,3 Punkte (Median 90 Punkte), in Gruppe B im Mittel 84,4 Punkte (Median 100 Punkte), in Gruppe C 56,8 Punkte (Median 75 Punkte) und in der Gesamtpopulation im Mittel 71,0 Punkte (Median 90 Punkte).

5. Diskussion

In dieser retrospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, dass in ausgewählten Fällen die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit dem GPIIb/IIIa Antagonisten Tirofiban sicher scheint. Dies eröffnet neben der Thrombolyse mit rtPA weitere Behandlungsoptionen, z. B. auch als Überbrückung zwischen Diagnosestellung und spezifischen Maßnahmen zur Revaskularisierung. Die vorliegende Untersuchung ist allerdings retrospektiv, nicht kontrolliert und betrachtet verschiedene Behandlungsstrategien gleichzeitig, so dass zur Bestätigung der Ergebnisse größere prospektive und kontrollierte Studien dringend notwendig wären.

Die Ergebnisse spiegeln Erfahrungen des klinischen Alltags wider, wobei das Auftreten signifikanter intrazerebraler Blutungen seltener war, als in der offenen Registerstudie Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST), in der die Alltagserfahrungen an 285 Zentren in 14 europäischen Ländern mit der i. v. Thrombolyse mit rtPA im 3-Stunden-Zeitfenster untersucht wurden⁴¹. Möglicherweise hängt dies mit einer niedrigeren Rekanalisationsrate im hier betrachteten Studienkollektiv zusammen, was sich wiederum in schlechteren Outcome-Daten gemessen mit der modified Rankin Scale nach 3 Monaten widerspiegelt. Ein vorteilhaftes Outcome (mRS 0-2) konnte in SITS-MOST bei 55% der Patienten erreicht werden, während es hier nur 43,3% waren. Zum Vergleich: gepoolte Daten aus NINDS, ECASS und ATLANTIS fanden in der Placebogruppe eine mRS von 0 bis 2 drei Monate nach Schlaganfall in 40% der Patienten.

Von den drei für das akute Koronarsyndrom zugelassenen GPIIb/IIIa Rezeptoantagonisten wurde bisher nur Abciximab in einer größeren (808 Patienten eingeschlossen) randomisierten Multicenter-Studie für die Indikation ischämischer Schlaganfall untersucht. Da AbESST II aber auf Grund vermehrter symptomatischer intrazerebraler Blutungen im Verum-Arm abgebrochen wurde, wurde der Einsatz der Substanzgruppe bei zerebraler Ischämie bislang nicht mehr in groß angelegten Studien weiterverfolgt.

In der unserer eigenen Untersuchung fanden wir in Gruppe A, die dem Kollektiv aus AbESST II am nächsten kommt, überhaupt keine intrazerebralen Blutungen (ICB). Zwar sind derartige Vergleiche mit Vorsicht zu interpretieren, da erstens in der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit einem niedrigen NIHSS von 1 eingeschlossen wurden, bei denen ein akuter Verschuß einer hirnversorgenden Arterie nachgewiesen wurde und zweitens sich die Zeit bis zum Behandlungsbeginn sich in der vorliegenden Arbeit von AbESST II unterscheidet.

Dennoch sollten solche positiven Erfahrungen wie die unseren Anlass zu weiterer Forschung sein, zumal es nicht die einzigen ermutigenden Ergebnisse sind. Kürzlich wurde eine Arbeit veröffentlicht, in der eine kombinierte Behandlung mit rtPA und anschließender Gabe von Eptifibatid untersucht wurde. Bei der „Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rt-PA in Acute Ischemic Stroke“ (CLEAR) Studie handelt sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, multizentrische Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie. 94 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall wurden im Drei-Stunden-Zeitfenster entweder zu in der ersten Stufe 0,3mg rtPA/kg Körpergewicht und anschließend Eptifibatid in reduzierter Dosis von 75µg/kg als Bolus und 0,75µg/kg/min über 2 Stunden (29 Patienten), in der zweiten Stufe zu 0,45mg rtPA/kg und Eptifibatid (40 Patienten) oder rtPA in Standarddosis (25 Patienten) randomisiert. Der Baseline-NIHSS betrug in der in der experimentellen Gruppe 14, in der Standardtherapiegruppe 10 Punkte. Symptomatische intrazerebrale Blutungen traten in den experimentellen Kohorten bei 1,4% der Patienten (n=1) und 8,0% der Standard-Kohorte auf (n=2), obwohl die mit der Kombination behandelten Patienten älter und schwerer betroffen waren. Asymptomatische Blutungen wurden bei der Kombinationstherapie in 10,2%, bei der Standard-Lyse in 12,0% der Fälle beobachtet, der primäre Endpunkt Sicherheit konnte also erreicht werden. Bei Betrachtung des sekundären Endpunkts Outcome nach drei Monaten ergab sich allerdings ein Vorteil für die Standardbehandlung.

Das untersuchte Patientengut lässt sich gut mit Gruppe B der vorliegenden Arbeit vergleichen, in der keine symptomatischen und nur bei 3% der Patienten asymptomatische Blutungen aufgetreten sind, obwohl sowohl rtPA als auch Tirofiban nicht in reduzierter Dosis verwendet wurde. Es bleibt also, auf weitere Studien mit kombinierter Behandlung an größeren Kollektiven und mit höher dosierten Medikamenten zu hoffen. Eine Nachfolge-Studie (CLEARER) mit 0,6mg rtPA/kg plus Eptifibatid versus Standard-Lyse ist bereits in Planung. Danach soll sich dann auch entscheiden, ob es eine Phase III Untersuchung zur Wirksamkeit geben wird⁴².

Interessante Ergebnisse fanden sich auch im Rahmen experimenteller Schlaganfallforschung bei Nagetieren. Injektionen oder Infusionen nicht-peptidischer oder aus Antikörperfragmenten bestehender GPIIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten wurden hierbei als Monotherapie zerebraler Ischämien eingesetzt. Kleinschnitz et al. konnten eine dosisabhängige Beziehung zwischen intrazerebralem Blutungsrisiko und Einsatz eines Anti-Maus GPIIb/IIIa F(ab)₂ Fragments zeigen. Dieser Zusammenhang ließ sich für die Dosis nachweisen, die zu einer Rezeptorblockade von mehr als 95% führte, jedoch nicht für die Dosis, mit der eine Rezeptorblockade von 67,8% erreicht wurde⁴³.

Choudhri et al. fanden in einem Maus-Modell des akuten ischämischen Schlaganfalls (Faden-Okklusions-Modell) nach Gabe der nicht-peptidischen Substanz SDZ GPI 562 in maximaler Dosierung signifikante Blutungen. Nach Gabe in niedrigeren Dosen fand sich nach Anfärbung mit Triphenyltetrazoliumchlorid ein signifikant kleineres Infarktvolumen als erwartet⁴⁴.

Andere Studien an experimentellen Schlaganfallmodellen bei Meerschweinchen und Totenkopffäffchen (beide photothrombotischer Mediaverschluß) mit dem nicht-peptidischen GPIIb/IIIa Blocker FK419 konnten keine Blutungskomplikationen aufdecken, zeigten aber reduzierte Infarktvolumina als Hinweis auf ihre Wirksamkeit^{45,46}.

Der GPIIb/IIIa Rezeptor (Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$) besitzt die gleiche $\beta 3$ Untereinheit wie der Vitronectinrezeptor (Integrin $\alpha\text{v}\beta 3$), der auf ruhenden Endothelzellen in geringer Zahl vorhanden ist. Allerdings wird die Expression von $\alpha\text{v}\beta 3$ durch angiogenetische Stimuli wie Hypoxie, Transforming growth factor (TGF)- $\beta 3$ und Thrombin, wie sie im Rahmen einer regionalen zerebralen Ischämie auftreten, hochreguliert. Der auf Endothelzellen exprimierte Vitronectinrezeptor ist für die Adhäsion von Monozyten an das Endothel verantwortlich, vermittelt eine Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke und trägt so wie auch der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) zur Proliferation und Migration der Entzündungszellen ins perivaskuläre Gewebe während der Angiogenese bei^{47,48}. Möglicherweise wird durch die Bindung von GPIIb/IIIa Rezeptor-Blockern an den Vitronectin-Rezeptor auch die Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke und somit das Auftreten intrazerebraler Blutungen beeinflusst. Hier sollten Untersuchungen dosisabhängiger der Effekte von GPIIb/IIIa Blockern auf aktivierte Endothelzellen weiterführende Erkenntnisse bringen.

Während der Zusammenhang zwischen Vitronectinrezeptorbeeinflussung und Auftreten einer ICB momentan mehr theoretischer Natur ist, wurde der begünstigende Zusammenhang zwischen Reperfusion nach Gefäßverschluß und ICB in mehreren Untersuchungen dargestellt⁴⁹. Der Einsatz von Biomarkern der Blut-Hirn-Schranke bietet in der Vorhersage intrakranieller Blutungskomplikationen nach Schlaganfällen und speziell auch nach anschließender Thrombolyse zusätzliche Hilfe. Vor allem für Matrix-Metalloproteinase 9, zelluläres Fibronectin, S100 β und Glial fibrillary acidic protein (GFAP) wurde gezeigt, dass sie zur Vorhersage intrakranieller Blutungen beitragen können⁵⁰.

Diese Biomarker könnten auch zur Untersuchung der verschiedenen GPIIb/IIIa Antagonisten in Hinblick auf Blutungskomplikationen herangezogen werden. Da die einzelnen Substanzen in Aufbau und Wirkweise durchaus Unterschiede zeigen, könnten so solche, die sich besonders zur Behandlung zerebraler Ischämien eignen, herausgestellt werden.

Mangiafico et al. veröffentlichten eine Arbeit, in der sie 21 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall beschrieben, die ein aggressives Behandlungsregime bestehend aus i. v. Tirofiban über 24 bis 48 Stunden, i. v. Heparin, einer lokalen Lyse mit Urokinase sowie bei den meisten Patienten einer perkutanen transluminalen Angioplastie, erhalten haben. Fünf dieser Patienten waren zusätzlich wegen Vorhofflimmerns oral antikoaguliert (INR 2,0-2,5). Die Rekanalisationsrate in dieser Studie war mit 80% sehr hoch, 5 Patienten (23,8%) erlitten eine ICB (in 2 Fällen eine Subarachnoidalblutung, die in einem Fall mit der Angioplastie in Zusammenhang stehen dürfte)⁵¹. Vergleichbar ist dieses Patientengut mit Gruppe C der vorliegenden Arbeit, in der fast alle Patienten zusätzlich zu Tirofiban eine interventionelle Behandlung erhalten haben. Hier erlitt aber nur einer der elf Patienten eine Parenchymblutung. Mangiafico et al. konnten bei 13 Patienten (61,9%) ein vorteilhaftes Outcome (mRS 0-2) verzeichnen, die Mortalität betrug 28,6%. In unserer eigenen Untersuchung hatten nur 38,5% eine mRS von 0 bis 2, die Mortalität betrug 15,4%. Allerdings ist zu beachten, dass die Vergleichbarkeit auf Grund der niedrigen Patientenzahlen eingeschränkt ist.

Bisher gab es zwei Studien, die die Kombination von Tirofiban mit unfraktioniertem i. v. Heparin (UFH) bzw. mit i. v. rtPA in der Behandlung des akuten Schlaganfalls zum Gegenstand haben.

Junghans et al. haben prospektiv 18 Patienten innerhalb 24 Stunden nach Auftreten von Schlaganfallsymptomen in eine Studie eingeschlossen, in der sie zunächst mit UFH mit einer Ziel-pTT von 50 bis 70 Sekunden und anschließend Tirofiban in der PRISM-PLUS Dosierung über im Mittel 46 Stunden erhielten. Die Häufigkeit zerebraler Blutungen im Kontroll-CCT 6 bis 10 Tage nach Behandlungsbeginn wurde mit einer paarigen Kontrollgruppe verglichen, die im gleichen Zeitraum mit UFH alleine behandelt worden war. Obwohl es nicht zu symptomatischen Blutungen gekommen ist, traten bei je 6 Tirofiban-Patienten und 6 Kontrollen asymptomatische hämorrhagische Transformationen auf⁵². Im eigenen Studienkollektiv wurden 34 Patienten mit Tirofiban-Monotherapie behandelt, allerdings ohne zusätzliches UFH. Intrazerebrale Blutungen irgendeiner Form sind hierbei nicht aufgetreten,

jedoch konnte auch nur eine niedrige Rekanalisationsrate von 25% festgehalten werden.

Weder Tirofiban, noch Heparin besitzen thrombolytische Eigenschaften. Die Rationale der Behandlung besteht vielmehr darin, die Zeit, die für eine endogene, durch Endothelzellen vermittelte Thrombolyse bleibt zu verlängern, ein weiteres Thrombuswachstum zu verhindern und die Reokklusion bereits wiedereröffneter Gefäße zu vermeiden. Neben dem engen Zeitfenster ist nämlich ein weiteres Problem, dass nach alleiniger rtPA-Gabe wiedereröffnete Gefäße in etwa einem Drittel der Fälle reokkludieren⁵³, was durchaus dafür spricht, wie in Gruppe B unserer Arbeit auf eine erfolgte Lyse-Behandlung, auch in Hinblick auf die trotz wiedereröffneter Hauptstämme weiterhin eingeschränkte Mikrozirkulation⁴⁴, eine weitere Therapie mit einem GPIIb/IIIa Hemmer folgen zu lassen.

In eine weitere Untersuchung durchgeführt von Junghans et al. schloß 19 Patienten innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn ein, die zunächst mit einer reduzierten rtPA-Dosis behandelt wurden (15 Patienten erhielten einen einmaligen Bolus von 20mg, 4 Patienten erhielten einen Bolus von 10mg gefolgt von einer Infusion von 40mg rTPA über eine Stunde). Anschließend wurde für wenigstens 48 Stunden mit Tirofiban in üblicher Dosis weiterbehandelt ohne zusätzlich UFH einzusetzen. Im Gegensatz zu der vorher diskutierten Studie war zum Studieneinschluß ein mittels MRA nachgewiesener Verschuß der A. cerebri media im M1- oder M2-Segment Voraussetzung. Die Rekanalisation des Verschlusses konnte bei 13 der 19 Patienten nachgewiesen werden und nur diese Patienten haben sich auch klinisch verbessert. Symptomatische ICBs wurden nicht beobachtet, bei einem Patienten kam es zur hämorrhagischen Transformation⁵⁴. Ein Vergleich mit unserem Studienkollektiv ist hier nicht sinnvoll, da fast alle Patienten (12 von 13) in Gruppe B, die Tirofiban nach einer Thrombolyse erhalten haben Ischämien im hinteren Stromgebiet aufwiesen.

Vergleicht man die vorliegenden Daten mit den Ergebnissen der bereits Eingangs erwähnten SaTIS-Studie, der bisher einzigen abgeschlossenen Untersuchung mit Tirofiban an einem größeren Kollektiv von

Schlaganfallpatienten, so ist das langfristige Outcome in Gruppe A nicht so vorteilhaft wie für die SaTIS-Population beschrieben. Der Barthel-Index lag in der vorliegenden Untersuchung mindestens drei Monate nach Schlaganfall im Mittel bei 71 Punkten (Median 90), in der SaTIS-Studie im Mittel bei 81 Punkten (Median 95). Blutungen traten in beiden Kollektiven vergleichsweise selten auf.

Insgesamt wird die Sicherheit von Tirofiban in Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Rekanalisationsmethoden bei der Behandlung von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall durch die vorliegende Untersuchung gestützt. Auf Grund des retrospektiven, nicht-kontrollierten Studiendesigns und der relativ niedrigen Patientenzahlen bei heterogenen Behandlungsansätzen müssen die Daten mit besonderer Vorsicht interpretiert werden, sie geben aber einen guten Einblick in die Sicherheit des Einsatzes von Tirofiban im klinischen Alltag.

Die endgültige Veröffentlichung der SaTIS-Daten und der Abschluß der SeTIS-Studie sollten weiteren Aufschluß darüber geben, ob die hier gewonnenen Daten der Realität entsprechen.

Zukünftige Schlaganfallstudien sollten das Augenmerk besonders auch auf Sicherheit und Wirksamkeit einer Tirofibanbehandlung in Kombination mit i. v. und i. a. Thrombolyse oder Thrombektomie legen, um die Vorteile hoher Rekanalisationsraten und der anschließenden Offenhaltung des Gefäßes zu vereinen. Das „Bridging-Konzept“ ist zudem ein interessanter Ansatz, den es weiter zu verfolgen lohnt, da hier vor allem Patienten profitieren können, die bisher nicht rechtzeitig einer qualifizierten Schlaganfallbehandlung zugeführt werden konnten bzw. auf die Durchführung interventioneller Verfahren in spezialisierten Zentren warten.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte retrospektiv die Sicherheit von Tirofiban in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls in Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Methoden der Gefäßrekanalisation. Zusätzlich wurden das Outcome mindestens drei Monate nach Schlaganfall sowie, falls entsprechende Daten vorhanden waren, die Rekanalisationsrate untersucht.

Alle Patienten die zwischen September 2004 und Januar 2008 in der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg wegen eines ischämischen Schlaganfalls im Rahmen eines individuellen Heilversuches mit Tirofiban behandelt wurden, wurden identifiziert und ihre Daten hinsichtlich Risikoprofil, Schlaganfallsschwere, initialer Bildgebung, Behandlungsregime, und Komplikationen ausgewertet. Bezüglich des Langzeitergebnisses erfolgte eine Befragung per Telefon und per Post.

Die Mehrheit der Patienten erhielt Tirofiban als Monotherapie (n= 34). Eine weitere Gruppe erhielt die Behandlung in Anschluß an eine i. v. oder i. a. Thrombolysetherapie (n=13) und eine dritte Gruppe (n=13) schließlich wurde im Rahmen eines „Bridging-Konzepts“ behandelt. Insgesamt wurden nur 4 zerebrale Einblutungen festgestellt, wobei keine symptomatisch war. Bei 34 von 56 untersuchten Patienten zeigte die initiale Gefäßdarstellung einen kompletten oder nahezu kompletten Gefäßverschluß. Dokumentiert wurde eine Rekanalisation bei 12 Patienten, wobei allerdings nur 20 Patienten einer Kontroll-Gefäßdarstellung unterzogen worden waren. Ein vorteilhaftes 3-Monats-Outcome (mRS 0-2) konnte bei 43,3% der Patienten festgehalten werden.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Schlaganfallbehandlung mit Tirofiban als sicher einzustufen. Im Gegensatz zur mit Abciximab durchgeführten AbESST II Studie traten hier mit Tirofiban nur geringfügige Blutungskomplikationen auf, was dazu ermutigt, die Substanz in größeren, randomisierten, kontrollierten Studien weiter zu untersuchen.

7. Literaturverzeichnis

1. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse Aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998. Gesundheitswesen 1999; 61 (Sonderheft 2):79-84
2. Winter Y, Wolfram C, Schöffski O, Dodel RC, Back T. Langzeitkosten 4 Jahre nach Schlaganfall oder TIA in Deutschland. Nervenarzt 2008; 79:918-926
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-1587
4. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B et al. Frequency in thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. Stroke 2003; 34:1106-1113
5. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. CMAJ 2005; 172: 1307-1312
6. Reed SD, Cramer SC, Blough D et al. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with acute ischemic stroke treated in community hospitals. Stroke 2001; 32:1832 -1840
7. Baeber PA, Zhang J, Demchuck AM et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patients' eligibility. Neurology 2001; 56:1015-1020
8. The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004; 363:768-774
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M et al. for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2008; 359:1317-1329
10. Röther J, Schellinger PD, Gass A et al. Effekt of intravenous Thrombolysis on MRI Parameters and Functional Outcome in Acute Stroke < 6h. Stroke 2002; 33:2438-2445
11. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3h time window after stroke onset: a cohort study. Lancet Neurol 2006; 5:661-667
12. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J et al. Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis Within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients: Comparison of a German Multicenter Study With the Pooled Data of ATLANTIS; ECASS and NINDS tPA Stroke Trials. Stroke 2006; 37:852-858
13. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J et al. The Desmoteplase in Acute IschemicStroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke 2005; 36:66-73
14. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. Stroke 2006; 37:1227-1231
15. Eng P. Study of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS-2). Vorgestellt bei der 16. European Stroke Conference Juni 2007.
16. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL. Platelets and shear stress. Blood 1996; 88; 1525-1541
17. Quinn M. Platelet Physiology. In Quinn M, Fitzgerald D. Platelet Function: Assessment, Diagnosis and Treatment (Contemporary Cardiology). Humana Press Inc., U.S. ISBN 1592599176. 2005: 3-20

18. Kehrel BE. Blutplättchen: Biochemie und Physiologie. Hämostaseologie 2003; 23:149-158
19. Jackson SP, Yap CL, Anderson KE. Phosphoinositide 3-kinases and the regulation of platelet function. Biochemical Society Transactions 2004; 32: 387-392
20. Peter K. Platelet Integrins and Signaling. In Quinn M, Fitzgerald D. Platelet Function: Assessment, Diagnosis and Treatment (Contemporary Cardiology). Humana Press Inc., U.S. ISBN 1592599176. 2005:21-42
21. Proimos G. Platelet Aggregation Inhibition with Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitors. J Thromb Thrombolysis 2001; 11: 99-110
22. Schrör K, Weber AA. Comparative Pharmacology of GP IIb/IIIa Antagonists. J Thromb Thrombolysis 2003; 15(2): 71-80
23. Saw J, Moliterno DJ. Antiplatelet Agents. In Quinn M, Fitzgerald D. Platelet Function: Assessment, Diagnosis and Treatment (Contemporary Cardiology). Humana Press Inc., U.S. ISBN 1592599176. 2005:335-367
24. The EPIC Investigators. Use of a Monoclonal Antibody Directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty. N Engl J Med 1994; 330:956-961
25. The EPILOG Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade and Low-Dose Heparin During Percutaneous Coronary Revaskularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-1696
26. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Lancet 1998; 352:87-92
27. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. Lancet 1997; 349:1429-1435
28. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibatide in Patients with Acute Coronary Syndrom. N Engl J Med 1998; 339:436-443
29. The IMPACT Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. Lancet 1997; 349: 1422-1428
30. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A Comparison of Aspirin plus Tirofiban with Aspirin plus Heparin for Unstable Angina. N Engl J Med 1998; 338: 1498-1505
31. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Tirofiban in Unstable Angina and NON-Q-Wave Myocardial Infarction. N Engl J Med 1998; 338:1488-1497
32. The Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis (RESTORE) Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Circulation 1997; 96:1445-1453
33. Herrath D, Ludwig WD, Thimme W (Hrsg). Neue Thrombozytenfunktionshemmer – "Superaspirine". Der Arzneimittelbrief 1999; 33: 33-36

34. The Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke – Results of a Randomized Phase 2 Trial. *Stroke* 2005; 36:880-890
35. Adams HP, Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemoar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W for the AbESTT-II Investigators. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39: 87-99
36. Siebler M. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke (SaTIS). Vorgestellt bei der 15. European Stroke Conferene. 2006.
37. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. fort he Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352:1245-1251
38. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Nolte CH, Hünernund G, Ruf HU, Laumeier I, Meyrer R, Alberti T, Rahmann A, Kurth T, Berger K. Untersuchung zur Reabilität der deutschen Version des Barthel.Index sowie Entwicklung einer postalischen und telefonischen Fassung für den Einsatz bei Schlaganfallpatienten. *Fortschr Neurol Psychiat* 2005; 73:74-82
39. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: The telemedic pilot project for integrative stroke care (tempis) in bavaria. *Stroke*. 2005;36:287-291
40. Muller R, Pfefferkorn T, Vatankhah B, Mayer TE, Schenkel J, Dichgans M, Sander D, Audebert HJ. Admission facility is associated with outcome of basilar artery occlusion. *Stroke*. 2007;38:1380-1383
41. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. fort he SITS-MOST Invetigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369:275-82
42. Pancioli AM, Broderick T, Brott T et al. fort he CLEAR Trial Investigators. The Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and r-tPA in Acute Stroke – The CLEAR Stroke Trial. *Stroke* 2008; 39:3268-3276)
43. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: Impact of glycoprotein ib, vi, and iib/iiia blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation*. 2007;115:2323-2330
44. Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG, Prestigiacomo CJ, Kim SC, Connolly ES, Jr., Kottirsch G, Pinsky DJ. Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting gp iib/iiia receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest*. 1998;102:1301-1310
45. Moriguchi A, Maeda M, Mihara K, Aoki T, Matsuoka N, Mutoh S. Fk419, a novel nonpeptide gpiib/iiia antagonist, restores microvascular patency and improves outcome in the guinea-pig middle cerebral artery thrombotic occlusion model: Comparison with tirofiban. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:75-86

46. Maeda M, Moriguchi A, Mihara K, Aoki T, Takamatsu H, Matsuoka N, Mutoh S, Goto T. Fk419, a nonpeptide platelet glycoprotein iib/iiia antagonist, ameliorates brain infarction associated with thrombotic focal cerebral ischemia in monkeys: Comparison with tissue plasminogen activator. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:108-118
47. Collier BS. Binding of abciximab to alpha v beta 3 and activated alpha m beta 2 receptors: With a review of platelet-leukocyte interactions. *Thromb Haemost.* 1999;82:326-336
48. Murphy JF, Bourdet JC, Wyler B, Rissoan MC, Chomarat P, Defrance T, Miossec P, McGregor JL. The vitronectin receptor (alpha v beta 3) is implicated, in cooperation with p-selectin and platelet-activating factor, in the adhesion of monocytes to activated endothelial cells. *Biochem J.* 1994;304:537-542
49. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, Romero F, Codina A. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33:1551-1556
50. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation.* 2003;107:598-603
51. Magiafico S, Cellerini M, Nencini P, Gensini G, Inzitari D. Intravenous glycoprotein iib/iiia inhibitor (tirofiban) followed by intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:2595-2601
52. Junghans U, Seitz RJ, Aulich A, Freund HJ, Siebler M. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GPIIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12:308-312
53. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59: 862-867
54. Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35:705-709

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Jennifer Barbara Evelyne Mädl
geboren am 18. Juli 1977
in Nürnberg
ledig

Kontakt:

Neurologische Klinik der Universität
Regensburg im Bezirksklinikum Regensburg
Universitätsstr. 84
93053 Regensburg

Jennifer.Maedl@Medbo.de

Schulbildung:

Markgraf Georg-Friedrich-Gymnasium
Kulmbach; Abitur 1996; Auszeichnung für den
Aufbau eines Schulsanitätsdienstes

Freiwilliges soziales Jahr:

Pflegehilfe im Klinikum Kulmbach

Hochschulausbildung:

Studium der Medizin an der Universität Leipzig
1997-2002
Ärztliche Vorprüfung 09/1999
Ärztliche Prüfung 1. Abschnitt 08/2000
Ärztliche Prüfung 2. Abschnitt 09/2002
Praktisches Jahr an der Universität Würzburg
mit Wahlfach Neurologie 10/2002-09/2003
Ärztliche Prüfung 3. Abschnitt 11/2003

Famulaturen:

Praxis Heucke-Gareis Kulmbach
Chirurgische Klinik der Universität Würzburg
Gondar College of Medical Sciences, Äthiopien
Abteilung Neurologie, Juliusspital Würzburg
Praxis Dr. Oehler in Würzburg, Arzt für
Neurologie und Psychiatrie

Berufliche Tätigkeit:

ÄiP und Assistenzärztin an der Neurologischen
Klinik Bad Neustadt 01/2004-04/2007
Assistenzärztin an der Klinik für Neurologische
Rehabilitation im Bezirksklinikum Regensburg
07/2007-05/2008
Assistenzärztin an der Neurologischen
Universitätsklinik im Bezirksklinikum
Regensburg seit 06/2008

Regensburg, den 13.01.2009

9. Anhang

Behandlungsprotokoll Ischämie durch Verschluß/Stenose der A. vertebralis oder basilaris mit Tirofiban (Aggrastat®)

H. Audebert, R.L. Haberl, Version 1, 19.09.03
Modifiziert 08.10.2004 A. Fürst, W. Jakob

(Das nachfolgende Protokoll stellt eine Empfehlung dar, es handelt sich nicht um eine evidenzbasierte Therapieform! Der Patient bzw. die Angehörigen sind über die Therapie als Heilversuch mit möglichen Blutungskomplikationen aufzuklären!)

Die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls mit Tirofiban ist ein Heilversuch und stützt sich auf die positiven Ergebnisse der AbESTT I – Studie mit einem vergleichbaren GPIIb/IIIa-Antagonisten. Dabei konnte in einer Phase II-Studie bei einem randomisierten Vergleich bei über 400 Patienten innerhalb eines 6-Stunden Zeitfensters bei hemisphärischen Infarkten ein Trend zugunsten von Abciximab (Reopro®) festgestellt werden. Im Vergleich zu den Lysestudien waren auffallend wenig Blutungskomplikationen aufgetreten. Für Tirofiban gibt es kleinere Anwendungsstudien (Siebler et al. 2003) und laufende Studien.

Indikationen:

- Progrediente Hirnstammsymptomatik unter Heparin i.v. ohne Basilaris-/Vertebralverschluss
- Schwerwiegende Hirnstammsymptomatik (Bewusstseinsstörung, Anisokorie, Doppelbilder, Bulbusdeviationen, Ataxie, Babinski-Zeichen, Tetraparese oder-spastik)
mit in der Angiographie (teil-)rekanalisierter A. basilaris
(Ziel: Rekanalisation von kleineren Hirnstammgefäßen, Verhinderung einer Reokklusion)
- Reststenose oder Re-Stenose nach lokaler Lyse in der A. basilaris oder A. carotis interna
- (Beginn der neurologischen Symptomatik innerhalb von 6h)

Ausschlusskriterien:

- Jede intrakranielle Blutung
- Nicht komprimierbare extrakranielle Blutungen
- Erhöhte Blutungsgefährdung analog der Lysekriterien

Vorgehen vorab:

- Anlage eines sicheren peripheren Zuganges (ausreichen großlumig, grün)
- Anlage einer Arterie in der A. radialis sinnvoll und empfohlen (ohne unnötiges „Stochern“)
- **Keine** ZVK-Anlage, **außer** unter Ultraschallkontrolle in die V. jugularis durch erfahrenen Punkteur
- Bei bereits liegendem ZVK nach Fehlpunktionen suchen, sind solche vorhanden ⇒ Zurückhaltung! Kompression der V. subclavia nicht möglich!
- **Cave: während** laufender Aggrastat-Therapie **keine** Anlage möglich (zwingend notwendige Indikationen selbstverständlich ausgenommen)

Dosierung:

Aggrastat® in Standarddosis (30 Minuten 0,4 µg/kg/min., danach 0,1 µg/kg/min. über 24 h), **siehe Anhang Tabelle!** Tirofiban kann auch nach der Lyse weiter gegeben werden, dann auf Blutungen in der Peripherie (Punktionsstellen!) achten. Sollten diese ein Absetzen von Tirofiban notwendig machen, Heparin mit (600-) 1000 IE / Stunde, sobald möglich PTT-wirksame (2 - 2,5 fache PTT) Heparinisierung.

Grundsätzlich **Comedikation mit Heparin** in Einzelfallentscheidung möglich (Dosierung: 1.000 IU/h, **kein** Bolus. PTT zwischen 50 und 60Sek).

Keine zusätzliche Gabe von ASS oder Clopidogrel!

Monitoring:

Die Patienten müssen auf Intensivstation oder Stroke Unit mit Monitoring der Vitalparameter und stündlichem Neurostatus überwacht werden. Bei erfolgter lokaler Lyse Kontrolle der Punktionsstelle, regelmäßig Pulse an der betreffenden Extremität!

Quick, PTT, Thrombozyten müssen engmaschig überwacht werden. Bei Tz<100/nl oder PTT> 60 Sek. muss Aggrastat® ausgestellt werden.

Wenn eine Entlastungskraniotomie oder andere Operationen abzusehen sind, muss Tirofiban rechtzeitig (HWZ von 2 Std.) abgestellt werden.

Nebenwirkungen:

Neben Blutungen Thrombozytopenien und allergische bzw. anaphylaktische Reaktionen.

Wechselwirkungen:

Erhöhte Blutungsneigung durch alle gerinnungshemmenden Medikamente

Pharmakokinetik:

HWZ: ca. 2 Std.

Elimination zu 66% renal, → bei Niereninsuffizienz mit Clearance < 30ml/min relevante Reduktion der Tirofiban-Plasmaclearance.

Tirofiban kann durch Hämodialyse entfernt werden.

Dosierung für AGGRASTAT® (Tirofiban)

Körpergewicht (KG)	loading dose (in µg) über 30 min	Infusionslösung in 30 min (ml)	Infusionsgeschwindigkeit für erste 30 min (ml / h)	Erhaltungsdosis (µg / kg pro h)	Infusionsgeschwindigkeit Erhaltung für 24 h (ml / h)
50	600	12	24	300	6
55	660	13,2	26,4	330	6,6
60	720	14,4	28,8	360	7,2
65	780	15,6	31,2	390	7,8
70	840	16,8	33,6	420	8,4
75	900	18	36	450	9
80	960	19,2	38,4	480	9,6
85	1020	20,4	40,8	510	10,2
90	1080	21,6	43,2	540	10,8
95	1140	22,8	45,6	570	11,4
100	1200	24	48	600	12
105	1260	25,2	50,4	630	12,6
110	1320	26,4	52,8	660	13,2
115	1380	27,6	55,2	690	13,8
120	1440	28,8	57,6	720	14,4
125	1500	30	60	750	15
130	1560	31,2	62,4	780	15,6